

Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор)

А. М. Голубев¹, А. Н. Кузовлев¹, В. В. Антонова¹,
В. Е. Захарченко², М. В. Петрова^{2,3}, А. В. Гречко²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

³ Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review)

Arkady M. Golubev¹, Artem N. Kuzovlev¹, Viktoriya V. Antonova¹, Vladislav E. Zakharchenko²,
Marina V. Petrova^{2,3}, Andrey V. Grechko²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Цель обзора 81-й публикации является обсуждение современной отечественной и зарубежной доказательной базы по прогнозированию неврологических исходов после ВОК с использованием молекулярных биомаркеров. В обзоре рассмотрели современное состояние проблемы неврологических исходов после внезапной остановки кровообращения, принципиальные лечебные мероприятия, позволяющие улучшить данные исходы и существующие в настоящее время методы диагностики и прогнозирования неврологических исходов после внезапной остановки кровообращения: клинические, лабораторные и инструментальные. Подробно обсуждена доказательная база возможности использования молекулярных биомаркеров в постреанимационном периоде.

Ключевые слова: внезапная остановка кровообращения; реанимация; постреанимационный период; неврологический исход

The purpose of this review of the 81 publications is to discuss the current national and international data on the prediction of neurological outcomes after sudden circulatory arrest (SCA) using molecular biomarkers. The review discusses the current state of the problem of neurological outcomes after a sudden circulatory arrest, the principal therapeutic measures to improve these outcomes and currently available clinical, laboratory, and instrumental methods of diagnosis and prediction of neurological outcomes after a sudden circulatory arrest.

Keywords: sudden circulatory arrest; resuscitation; post-resuscitation period; neurological outcome

DOI:10.15360/1813-9779-2018-3-68-81

Введение

Выживаемость после внезапной остановки кровообращения (ВОК) составляет 10–20%. По данным 2011–2015 гг. в США выживаемость после всех видов ВОК составила в среднем 11,4%, а в 27 европейских странах (2014 г.) — в среднем 10,7%

Introduction

The survival rate after a sudden circulatory arrest (SCA) is 10–20%. According to data over the period 2011–2015, in the USA, the survival rate after all types of SCA was on average 11.4%, and in 27 European countries (2014), it was on average 10.7% [1–2]. About

Адресс для корреспонденции:

Артём Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

Artem N. Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

[1–2]. Около 90% пациентов, оживленных после ВОК, имеют неврологический дефицит разной степени выраженности, который в течение года после ВОК становится причиной летального исхода у 68% пациентов после внебольничной ВОК и 23% пациентов после внутрибольничной ВОК [3–10].

При успешном оживлении человека после ВОК развивается постреанимационная болезнь, которая является следствием патологических процессов, развившихся как во время ВОК (глобальная ишемия), так и после оживления (реперфузия). Постреанимационная болезнь включает в себя повреждение головного мозга (кома, судороги, когнитивные нарушения, смерть мозга), миокарда (сократительная дисфункция), системный ответ организма на ишемию/реперфузию (активация иммунной и свертывающей систем, развитие полиорганной недостаточности), обострение сопутствующих хронических заболеваний. Тяжесть нарушений функций органов зависит от продолжительности ВОК и реанимационных мероприятий. Если ВОК была кратковременной, постреанимационная болезнь может и не развиться [11–13].

Пациенты в послереанимационном периоде нуждаются в диагностике и лечении острого коронарного синдрома (если он был причиной ВОК), выполнении, при наличии показаний, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга, комплексном обследовании, расширенном гемодинамическом и респираторном мониторинге и протезировании жизненно-важных функций организма в отделении реаниматологии: коррекция всех видов гипоксии, медикаментозная седация, контроль температуры тела (поддержание температуры тела в диапазоне 32–36°C), контроль (но не профилактика!) судорог, искусственная вентиляция легких (поддержание нормоксии и нормокарбии, избегание гипероксии, SpO_2 — 94–98%), поддержание гемодинамики (вероятно, можно экстраполировать данные по целенаправленной терапии сепсиса, но конкретные целевые показатели гемодинамики в постреанимационном периоде не определены), использование кардиовертеров-дефибрилляторов, поддержание перфузии головного мозга, контроль гликемии (менее 10 ммоль/л, избегать гипогликемии). Нет доказательных данных в отношении рутинного профилактического использования антиаритмических препаратов в послереанимационном периоде [14–26].

Прогнозирование неврологических исходов после остановки кровообращения является актуальной проблемой реаниматологии. Патогенез повреждения нейронов при ВОК и в постреанимационном периоде представляет собой сложный каскад общепатологических процессов, триггером которых является ишемия-реперфузия. Клинически повреждение головного мозга в постреанимационном периоде проявляется угнетением уровня сознания вплоть до комы, судорогами, миокло-

90% of patients who were resuscitated after SCA had neurological deficit of different degrees of severity, which resulted in the lethal outcomes in 68% of patients after out-of-hospital SCA and 23% of patients after in-hospital SCA within a year after the SCA [3–10].

In the case of a successful resuscitation after the SCA, a post-resuscitation disease develops, which is a consequence of pathological processes that developed both during the SCA (global ischemia) and after the resuscitation (reperfusion). The post-resuscitation disease includes brain damage (coma, convulsions, cognitive impairment, brain death), myocardium (contractile dysfunction), body's systemic response to ischemia/reperfusion (activation of the immune and coagulation systems, development of the multiple organ failure), and exacerbation of chronic comorbidities. The severity of organ dysfunction depends on the duration of the SCA and resuscitation measures. If the SCA was a short-term one, the post-resuscitation disease may not develop [11–13].

Patients in the post-resuscitation period need the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (if it was the cause of the SCA); computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain, if indicated; a comprehensive examination, enhanced hemodynamic and respiratory monitoring and substitution of vital body functions in the ICU: correction of all types of hypoxia, drug sedation, body temperature control (maintaining body temperature within the range of 32–36°C), control (but not prevention!) of seizures, mechanical ventilation (maintenance of normoxia and normocarbia, avoidance of hyperoxia, SpO_2 — 94–98%), maintenance of hemodynamics (it is probably possible to extrapolate data on targeted therapy of sepsis, but specific targets of hemodynamics in the post-resuscitation period are not defined), the use of cardioverter defibrillators, maintenance of brain perfusion, and control of glycemia (less than 10 mmol/l, avoid hypoglycemia). There is no evidence for routine prophylactic use of antiarrhythmic drugs in the post-resuscitation period [14–26].

Prediction of neurological outcomes after the circulatory arrest is an urgent problem of the intensive care medicine. The pathogenesis of neuronal damage in the SCA and in the post-resuscitation period is a complex cascade of general pathological processes, which are triggered by ischemia-reperfusion. Clinically, a brain damage in the post-resuscitation period is manifested by suppression of consciousness up to coma, convulsions, myoclonus, and neurocognitive disorders. A clinical evaluation of the neurological status in this category of patients is usually difficult due to the use of sedatives, anticonvulsants and muscle relaxants [16–19].

The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 [16] provide an algorithm for predicting neurological outcomes after the SCA. In patients who did not undergo targeted temperature management (hypothermia), it is not recommended to predict neurological outcome using a comprehensive clinical approach earlier than 72 hours after the SCA.

сом, нейрокогнитивным дефицитом. Клиническая оценка неврологического статуса в данной категории пациентов обычно затруднена вследствие применения седативных, противосудорожных препаратов и миорелаксантов [16–19].

В рекомендациях Европейского совета по реанимации 2015 г. [16] сформулирован алгоритм прогнозирования неврологических исходов после ВОК. У пациентов, которым не проводилось целевое управление температурой тела (гипотермия), не целесообразно выполнять прогнозирование неврологического исхода с использованием комплексного клинического подхода ранее 72 часов после ВОК. В случае с миорелаксацией или остаточной седацией этот период времени может быть больше. При проведении искусственной гипотермии или целевого управления температурой тела необходимо выждать 72 часа после восстановления нормотермии перед прогнозированием неврологического исхода. При использовании седативных препаратов и миорелаксантов оценку данных клинических признаков следует проводить и в более поздние сроки во избежание получения ложноотрицательных результатов [16].

Для комплексного прогнозирования неврологического исхода у пациентов, находящихся в коме, следует использовать физикальные, лабораторные (молекулярные биомаркеры) и инструментальные (электрофизиологические, лучевые) методы диагностики. Следует помнить, что результаты всех методов исследования могут быть искажены влиянием остаточной седации и/или миорелаксации. Кома, состояние после ВОК и гипотермия могут оказывать существенное влияние на метаболизм препаратов, значительно удляняя их действие. Ни один из приведенных тестов не может со 100% точностью предсказать вероятность восстановления функций ЦНС, в связи с чем для повышения точности прогноза следует опираться на комплексное обследование [16, 27–29].

С неблагоприятным неврологическим исходом ассоциированы следующие важные симптомы и признаки: клинические и электрофизиологические критерии (билатеральное отсутствие N20 соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга [30]), отсутствие электрической активности по электроэнцефалограмме [31], эпилептический статус [32], паттерн «вспышка-подавление» [16, 33]), динамика содержания в крови молекулярных биомаркеров; данные инструментальных методов исследования (соотношение серого/белого вещества головного мозга по данным компьютерной томографии [34], измеряемый коэффициент диффузии по данным магнитно-резонансной томографии [35]). К информативным клиническим прогностическим критериям после ВОК (как при использовании контроля температуры тела в постреанимационном периоде, так и без него) относятся отсутствие зрачкового рефлекса к 72-у

В случае мышечной релаксации или остаточной седации, этот период времени может быть longer. При проведении искусственной гипотермии или целевого управления температурой тела, необходимо выждать 72 часа после восстановления нормотермии перед прогнозированием неврологического исхода. При использовании седативных препаратов и миорелаксантов, оценка этих клинических признаков должна также проводиться на более поздней дате, чтобы избежать ложноотрицательных результатов [16].

Для комплексного прогнозирования неврологического исхода у пациентов в коме, необходимо использовать физические, лабораторные (молекулярные биомаркеры) и инструментальные (электрофизиологические, лучевые) диагностические методы. Следует помнить, что результаты всех методов исследования могут быть искажены влиянием остаточной седации и/или мышечной релаксации. Кома, состояние после ВОК и гипотермия могут оказывать существенное влияние на метаболизм препаратов, значительно удляняя их действие. Ни один из приведенных тестов не может со 100% точностью предсказать вероятность восстановления функций ЦНС, в связи с чем для повышения точности прогноза следует опираться на комплексное обследование [16, 27–29].

Следующие важные симптомы и признаки ассоциированы с неблагоприятным неврологическим исходом: клинические и электрофизиологические критерии (билатеральное отсутствие N20 соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга [30]), отсутствие любой электрической активности на электроэнцефалограмме [31], эпилептический статус [32], «flash-suppression» паттерн [16, 33]), динамика содержания в крови молекулярных биомаркеров; данные инструментальных исследований (соотношение серого/белого вещества головного мозга по данным компьютерной томографии [34], измеряемый коэффициент диффузии по данным магнитно-резонансной томографии [35]). Информативными клиническими прогностическими критериями после ВОК (как при использовании контроля температуры тела в постреанимационном периоде, так и без него) являются отсутствие зрачкового рефлекса к 72-му

В то время как мышечная релаксация или остаточная седация могут продлить этот период времени, при искусственной гипотермии или целевом управлении температурой тела необходимо выждать 72 часа после восстановления нормотермии перед прогнозированием неврологического исхода. При использовании седативных препаратов и миорелаксантов, оценка этих клинических признаков должна проводиться на более поздней дате, чтобы избежать ложноотрицательных результатов [16].

Для комплексного прогнозирования неврологического исхода у пациентов в коме, необходимо использовать физические, лабораторные (молекулярные биомаркеры) и инструментальные (электрофизиологические, лучевые) диагностические методы. Следует помнить, что результаты всех методов исследования могут быть искажены влиянием остаточной седации и/или мышечной релаксации. Кома, состояние после ВОК и гипотермия могут оказывать существенное влияние на метаболизм препаратов, значительно удляняя их действие. Ни один из приведенных тестов не может со 100% точностью предсказать вероятность восстановления функций ЦНС, в связи с чем для повышения точности прогноза следует опираться на комплексное обследование [16, 27–29].

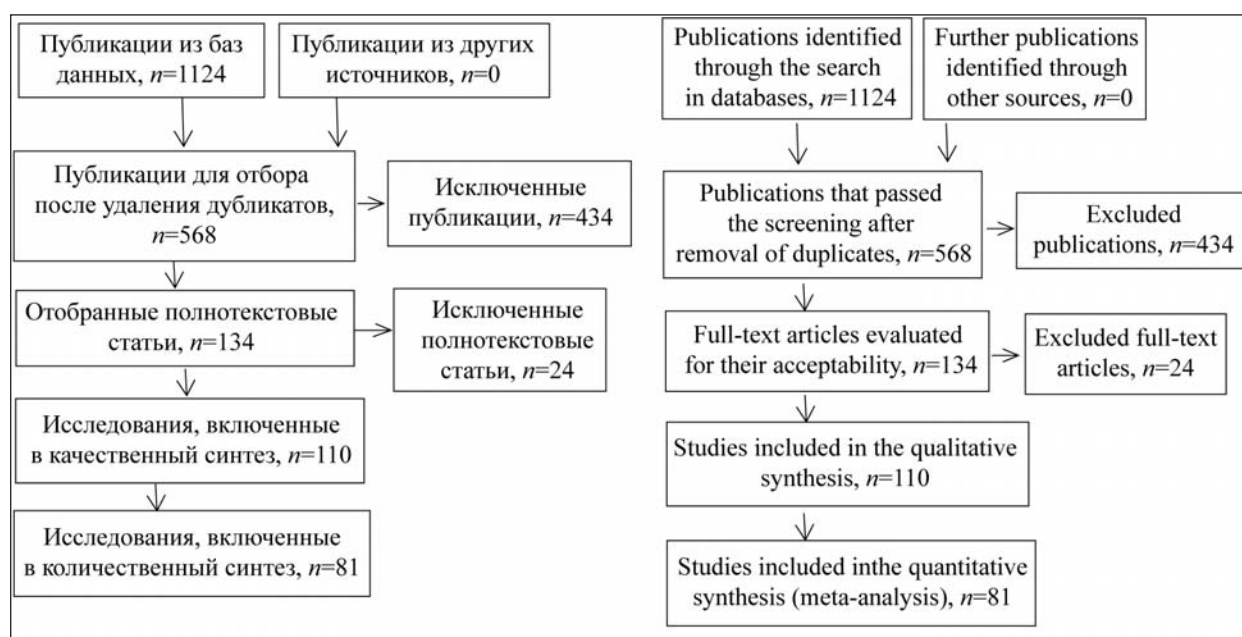


Рис. 1. Блок-схема включения публикаций в анализ.
Fig. 1. The flowchart of publications inclusion in the review.

часу после оживления (чувствительность 19%, специфичность 18%) и корнеального рефлекса [36–37]; отсутствие разгибательного моторного ответа на боль к 72-у часу после оживления (специфичность 74%) [16, 36–37]; миоклонический статус (чувствительность 8%) [30, 38].

При прогнозировании неврологического исхода недопустима изолированная интерпретация тетраплегии, децеребрационной ригидности или миоклонии. Следует обратить особое внимание на признаки шока, центральную температуру тела, метаболические нарушения, применения седативных препаратов и миорелаксантов, а также прочие факторы, влияющие на интерпретацию результатов обследования [16, 36–37].

Молекулярные биомаркеры наиболее перспективны в данном отношении, поскольку позволяют выполнить количественную оценку, а динамика их содержания в крови не зависит от применения седативных препаратов. Основными ограничениями клинического применения молекулярных биомаркеров является их умеренно-низкая чувствительность и специфичность, а также сложность определения прогностически значимых пороговых значений [1, 11, 16, 39].

Цель обзора литературы — обсуждение современной отечественной и зарубежной доказательной базы по прогнозированию неврологических исходов после ВОК с использованием молекулярных биомаркеров.

Поиск отечественных публикаций проводили в базе данных eLibrary.ru, зарубежных — в базе данных PubMed и Scopus. Блок-схему включения в обзор литературы публикаций представили на рис. 1. В поиск включили следующие форматы

specificity, as well as the complexity of determining prognostically significant thresholds [1, 11, 16, 39].

The purpose of this literature review is to discuss the current national and international data on the prediction of neurological outcomes after SCA using molecular biomarkers.

The search for national publications was carried out in the eLibrary.ru database, and for international ones in the PubMed and Scopus databases. The flowchart of inclusion of publications in the literature review is presented in fig. 1. The search included the following publication types over the period 1994–2018: literature reviews, observational studies, double-blind randomized studies. The following search requests were used: «sudden circulatory arrest», «cardiac arrest», «sudden cardiac death», «prediction of outcomes», «CPR», «biomarker», «post-resuscitation period», «prognostification». 81 publications were included in the analysis.

Mechanisms of emergence of molecular biomarkers in the blood in the post-resuscitation period

The ways of penetration of such substances as S100 protein and neuron-specific enolase into the circulation after a brain damage in the post-resuscitation period have not been fully studied to date. The first mechanism: damage of the blood-brain barrier structures (a so-called neurovascular unit), consisting of neurons, astrocytes, endothelial cells, and pericytes. Damage of cells of the neurovascular unit develops both in the primary ischemia / reperfusion (damage of tight contacts between endothelial cells, impairment of the architectonics of the cell cytoskeleton) and in the delayed period (astrogliosis, increased in-

публикаций за период 1994–2018 гг.: обзоры литературы, наблюдательные исследования, двойные слепые рандомизированные исследования. Использовали следующие поисковые запросы: «внезапная остановка кровообращения», «остановка сердца», «внезапная сердечная смерть», «прогнозирование исходов», «сердечно-легочная реанимация», «биомаркер», «biomarker», «cardiac arrest», «postresuscitation period», «prognostification». В анализ включили 81 публикацию.

Механизмы появления молекулярных биомаркеров в крови в постреанимационном периоде

Пути проникновения в кровь при повреждении головного мозга в постреанимационном периоде таких веществ, как белок S100 и нейрон-специфическая енолаза, до конца не изучены. Первый механизм: повреждение структур гематоэнцефалического барьера (т.н. нейроваскулярная единица), состоящего из нейронов, астроцитов, эндотелиоцитов и перицитов. Повреждение клеток нейроваскулярной единицы развивается как при первичном ишемическом/реперфузионном воздействии (повреждение плотных контактов между эндотелиоцитами, нарушение архитектоники цитоскелета клеток), так и в отсроченном периоде (астроглиоз, повышение внутричерепного давления, активация клеток иммунной системы и др.). Второй механизм: через глиальную лимфатическую систему. Известно, что цереброспинальная жидкость может проникать в интерстициальное пространство, окружающее клетки головного мозга через узкие промежутки между эндотелием артериол и базальной пластиной. По мере того как цереброспинальная жидкость протекает по данному пространству, она смешивается с интерстициальной жидкостью. Соответственно, выделяющиеся при повреждении нейронов и глиальных клеток в интерстициальную жидкость молекулы транспортируются в параартериальные пространства с помощью аквапоринов 4 типа и по механизму диффузии. Далее эти молекулы реабсорбируются в цереброспинальную жидкость или попадают в кровь через арахноидальные ворсинки [40–45].

В отношении прогнозирования неврологического исхода после ВОК изучали различные вещества (мозговая креатинкиназа, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, лактат, пируват), как в крови, так и в ликворе. Было доказано, что эти вещества низкоинформативны как прогностические биомаркеры, поэтому работы последних лет сосредоточены на изучении нейрон-специфической енолазы (NSE) и белка S100 [46–47].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) — внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного

tracranial pressure, activation of the immune system cells, etc.). The second mechanism: through the glial lymphatic system. It is known that the cerebrospinal fluid can penetrate into the interstitial space surrounding brain cells through the narrow intervals between the endothelium of arterioles and the basal plate. As the cerebrospinal fluid flows through this space, it mixes with the interstitial fluid. Therefore, molecules released at the damage neurons and glial cells into the interstitial fluid are transported to the periarterial space with by aquaporin-4 in accordance with the diffusion mechanism. Then these molecules are reabsorbed into the cerebrospinal fluid or enter the blood through arachnoid villi [40–45].

Various substances (brain creatine kinase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, lactate, pyruvate) both in blood and in liquor were studied for the prediction of neurological outcome after the SCA. It has been confirmed that these substances are low-informative as prognostic biomarkers, so recent studies have focused on the assessment of the neuron-specific enolase (NSE) and S100 protein [46–47].

The neuron-specific enolase (NSE) is an intracellular enzyme of the central nervous system present in cells of neuroectodermal origin (brain neurons and peripheral nervous tissue). It is a glycolytic enzyme, one of the most frequently measured molecular biomarkers in the post-resuscitation period. The neuron-specific enolase is the only currently known common marker of all differentiated neurons [47–48].

The neuron-specific enolase is present in all cells of neuroectodermal origin and is released into the blood when they are damaged. The NSE is present in erythrocytes, platelets (therefore hemolysis also leads to an increase in the NSE level), cells of small cell lung carcinoma and neuroendocrine tumors (this marker is widely used in the clinical practice for the diagnosis of tumors of lungs and brain). The NSE half-life time in the blood is 30 hours, the reference values of the NSE are 0–16.3 ng / ml. The NSE informative value has been proved in ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, and diffuse axonal damage [46–48]. In diseases accompanied by the involvement of nervous tissue in the pathological process, qualitative and quantitative evaluation of the NSE in the cerebrospinal fluid or blood provide valuable information about the severity of neuronal damage and the integrity of the blood-brain barrier [11, 16, 47–48].

The threshold values of the NSE blood concentrations for predicting a neurological outcome after the SCA range from 33 ng/ml to 90.9 ng/ml over 24–72 hours after resuscitation, according to various studies (the spread of data on the concentrations is associated with various measurement methods, as well as with the lack of a full understanding of the kinetics of this substance in the post-resuscitation period) [48–50]. In the group of patients who were exposed to the temperature management in the post-resuscitation period after the out-of-hospital SCA, the inform-

мозга и периферической нервной ткани). Это гликолитический фермент, один из наиболее часто измеряемых молекулярных биомаркеров в постреанимационном периоде. Нейрон-специфическая енолаза — единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов [47–48].

Нейрон-специфическая енолаза присутствует во всех клетках нейроэктодермального происхождения и высвобождается в кровь при их повреждении. Также НСЕ присутствует в эритроцитах, тромбоцитах (поэтому гемолиз также приводит к повышению уровня НСЕ), клетках мелкоклеточной карциномы легкого и нейроэндокринных опухолей (данный маркер широко используется в клинике для диагностики опухолей легких и головного мозга). Время полужизни НСЕ в крови составляет 30 ч., референсные значения НСЕ 0–16,3 нг/мл. Информативность НСЕ доказана при ишемическом инсульте, субарахноидальном кровоизлиянии, диффузном аксональном повреждении [46–48]. При заболеваниях, сопровождающихся вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения НСЕ в цереброспинальной жидкости или крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и целостности гематоэнцефалического барьера [11, 16, 47–48].

Пороговые значения содержания НСЕ в крови для прогнозирования неврологического исхода после ВОК по данным различных исследований составляют от 33 нг/мл до 90,9 нг/мл в период 24–72 ч. после оживления (разброс данных по концентрации связан с различными методиками измерения, а также с отсутствием полноценного понимания кинетики данного вещества в постреанимационном периоде) [48–50]. В группе пациентов, у которых использовали контроль температуры тела в постреанимационном периоде после внебольничной ВОК, была доказана информативность содержания НСЕ на 48 ч после оживления и прироста содержания НСЕ с 24 к 48 ч [50]. Нейрон-специфическая енолаза информативна для прогнозирования исхода как у пациентов после ВОК, умирающих в течение 72 ч от оживления (площадь под ROC-кривой 0,87), так и у пациентов, у которых восстанавливается сознание после 72 ч от оживления (площадь под ROC-кривой 0,62), а также у тех, у кого сознание не восстанавливается в этот период (площадь под ROC-кривой 0,92). Наиболее информативно трехкратное измерение НСЕ в постреанимационном периоде (24–48–72 ч) [51]. Использование комбинированной оценки НСЕ (более 38 нг/мл) и генерализованного отека головного мозга по данным компьютерной томографии является предиктором плохого исхода после ВОК (чувствительность 46%) [52].

Белок S100 относится к семейству кальций-связывающих белков, которые принимают участие

в активном значении НСЕ концентрации 48 ч после реанимации и увеличение в НСЕ концентрации с 24 до 48 ч было подтверждено [50]. Нейрон-специфическая енолаза информативна для прогнозирования исхода у обоих пациентов после СКА, умирающих в течение 72 часов после реанимации (площадь под ROC-кривой 0,87) и пациентов, которые восстанавливают сознание 72 часов после реанимации (площадь под ROC-кривой 0,62), а также у тех, кто не восстанавливает сознание в этот период (площадь под ROC-кривой 0,92). Три измерения НСЕ в постреанимационном периоде имеют наибольшую информативность (24–48–72 ч) [51]. Использование комбинированной оценки НСЕ (более 38 нг/мл) и генерализованного отека головного мозга по данным компьютерной томографии является предиктором плохого исхода после СКА (чувствительность 46%) [52].

S100 белок принадлежит к семейству кальций-связывающих белков, участвующих в регуляции клеточного роста и дифференциации, транскрипции, фосфорилирования белков, секреции, и сокращения мышечных волокон. Они регулируют клеточный цикл и апоптоз и могут участвовать в процессе канцерогенеза. Семейство этих белков (более 20 белков) было обнаружено в 1965 г. Название «S100» связано с способностью белка растворяться в 100% аммонийном сульфатном растворе при pH 7,2. В цереброспинальной жидкости содержатся белки S100A1 (S100α) и S100B (S100β). Внутриклеточный белок S100 существует в виде гомодимера. Около 85–90% от общего S100 белка содержится в астроцитах, 10–15% — в нейронах, и минимум — в олигодендроцитах. Синтез белка S100 происходит в глиальных клетках [53].

Концентрация белка S100 используется для диагностики многих злокачественных опухолей; это стандартный диагностический тест для меланомы. S100 белок участвует в дифференциации, пролиферации, и апоптозе нейронов; и, в отличие от НСЕ, это маркер активированной астроглии в ответ на нейрональное повреждение во время гипоксии и гипогликемии. Период полураспада этого вещества составляет 2 ч, что вызывает его ранний пик концентрации после СКА (в течение 24 ч).

Согласно наиболее крупному исследованию, проведенному на основе базы данных TTM-trial в 2017 г. [53], концентрация белка S100 значительно выше на 24 ч (точка отсечения: 0,12 мкг/мл, чувствительность: 68%, специфичность: 77%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C: 0,82, для группы 33°C: 0,78), 48 ч (точка отсечения: 0,13 мкг/мл, чувствительность: 63%, специфичность: 82%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C: 0,81, для группы 33°C: 0,77) (точка отсечения: 0,10 мкг/мл, чувствительность: 65%, специфичность: 80%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C: 0,80, для группы 33°C: 0,74) после реанимации после внебольничной СКА. Концентрация белка S100 имеет наибольшую прогностическую ценность на 24 ч. Использование искусственной гипотермии вызывает значительные изменения в динамике концентрации белка S100 в крови: на 24 ч и на 72 ч, концентрация белка S100 была значитель-

в регулировании роста и дифференцировки клеток, транскрипции, фосфорилирования белков, секреции, сокращения мышечных волокон. Они регулируют клеточный цикл и апоптоз и могут участвовать в процессе онкогенеза. Семейство данных белков (более 20 белков) было открыто в 1965 г. Название «S100» связано со способностью белка растворяться в 100% растворе сульфата аммония при pH 7,2. В цереброспинальной жидкости присутствуют белки S100A1 (S100 α) и S100B (S100 β). Внутриклеточно белок S100 существует как гомодимер. Около 85–90% общего содержания белка S100 приходится на астроциты, 10–15% расположены в нейронах, а минимальное количество — в олигодендроцитах. Синтез белка S100 происходит в глиальных клетках [53].

Содержание белка S100 используется для диагностики многих злокачественных новообразований, это стандартный диагностический тест при меланоме. Белок S100 принимает участие в дифференцировке, пролиферации и апоптозе нейронов, а также, в отличие от НСЕ, является маркером активации астроглии в ответ на повреждение нейронов при гипоксии и гипокликемии. Время полужизни данного вещества составляет 2 ч, что обуславливает раннюю пиковую концентрацию после ВОК (в течение 24 ч).

По данным наиболее масштабного исследования 2017 г. [53], проведенным на базе данных TTM-trial, содержание белка S100 значительно выше на 24 ч (точка отсечения 0,12 мкг/мл, чувствительность 68%, специфичность 77%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C 0,82, для группы 33°C 0,78), 48 ч (точка отсечения 0,13 мкг/мл, чувствительность 63%, специфичность 82%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C 0,81, для группы 33°C 0,77) 72 ч. (точка отсечения 0,10 мкг/мл, чувствительность 65%, специфичность 80%, площадь под ROC-кривой для группы 36°C 0,80, для группы 33°C 0,74) после оживления после внебольничной ВОК. Содержание белка S100 имеет наиболее высокую прогностическую силу на 24 ч. Использование искусственной гипотермии вносит значительные коррективы в динамику содержания белка S100 в крови: в сроки 24 ч и 72 ч содержание белка S100 значительно выше у пациентов, которых охлаждали до 33°C по сравнению с группой 36°C. Прогностическая значимость белка S100 как раннего биомаркера крайне важна для принятия решения о тактике ведения пациентов в постреанимационном периоде. Совместный анализ белка S100 и НСЕ не улучшает предсказательную способность модели. Белок S100 наиболее информативен в первые сутки после ВОК (24–48 ч), а НСЕ — к 72 ч [53–56].

Молекулярный биомаркер повреждения почек у пациентов сепсисом NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) [57–60]

значительно выше в пациентах, которые были охлаждены до 33°C, по сравнению с группой 36°C. Прогностическая ценность S100 белка как раннего биомаркера чрезвычайно важна для принятия решения о тактике ведения пациентов в пост-реанимационный период. Совместный анализ S100 белка и НСЕ не улучшает предсказательную способность модели. S100 белок имеет наибольшую информативную ценность на первый день после ВОК (24–48 ч), а НСЕ — к 72 ч [53–56].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), молекулярный биомаркер почечного повреждения у пациентов с сепсисом [57–60], может также выступать в качестве молекулярного прогностического биомаркера после ВОК, чья информативная ценность не уступает НСЕ. Согласно Канеко Т. и др. [60], NGAL уровни были значительно выше у пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом (3–5 баллов по шкале Глазго–Питтсбургского церебрального функционального статуса (CPC) (шкала)). Чувствительность и специфичность NGAL на второй день после реанимации составили 83% и 85%, соответственно, с порогом отсечения 304 нг/мл и площадью под ROC-кривой 0,830 (для сравнения, чувствительность и специфичность НСЕ в этом исследовании составили 84% и 100%, соответственно, с порогом отсечения 28,8 нг/мл, а площадь под ROC-кривой составила 0,918). Следует отметить, что в исследовании группы в этом исследовании не различались скорости клубочковой фильтрации, поэтому не было возможно оценить информативную ценность этого биомаркера у пациентов с острым повреждением почек [59–60].

Согласно Спаич С. и др. [61], фибробластный фактор роста 23 может иметь прогностическую ценность в пост-реанимационный период: площадь под ROC-кривой в отношении предсказания выживания через 6 месяцев после ВОК для этого биомаркера составила 0,759 на 24 ч и 0,726 на 72 ч после реанимации. Прогностическая ценность этого молекулярного биомаркера для краткосрочных неврологических исходов умеренная.

Согласно Пеккаринен П. и др. [62] прокальцитонин уровни на 96 ч после реанимации имеют прогностическую ценность для неблагоприятного неврологического исхода в течение 12 месяцев после выписки из больницы ВОК (0,238 нг/мл у выживших vs. 0,988 нг/мл у умерших; площадь под ROC-кривой: 0,76, 95% доверительный интервал: 0,68–0,83). Увеличение прокальцитонина в крови к 24 ч после поступления также прогностически информативно в отношении неблагоприятного неврологического исхода. Уровень прокальцитонина при поступлении был информативен в отношении предсказания гемодинамической нестабильности в течение 48 часов после реанимационного периода.

Использование искусственной гипотермии (теплового менеджмента) в настоящее время рекомендуется [16] в пост-реанимационный период значительно изменяет динамику концентрации и информативную ценность молекулярных биомаркеров. В искусственной гипотермии, плазма крови, гликопротеины являются информативными: церулоплазмин и гаптоглобин ассоциированы с благоприятным неврологическим исходом, что может быть связано с их не-

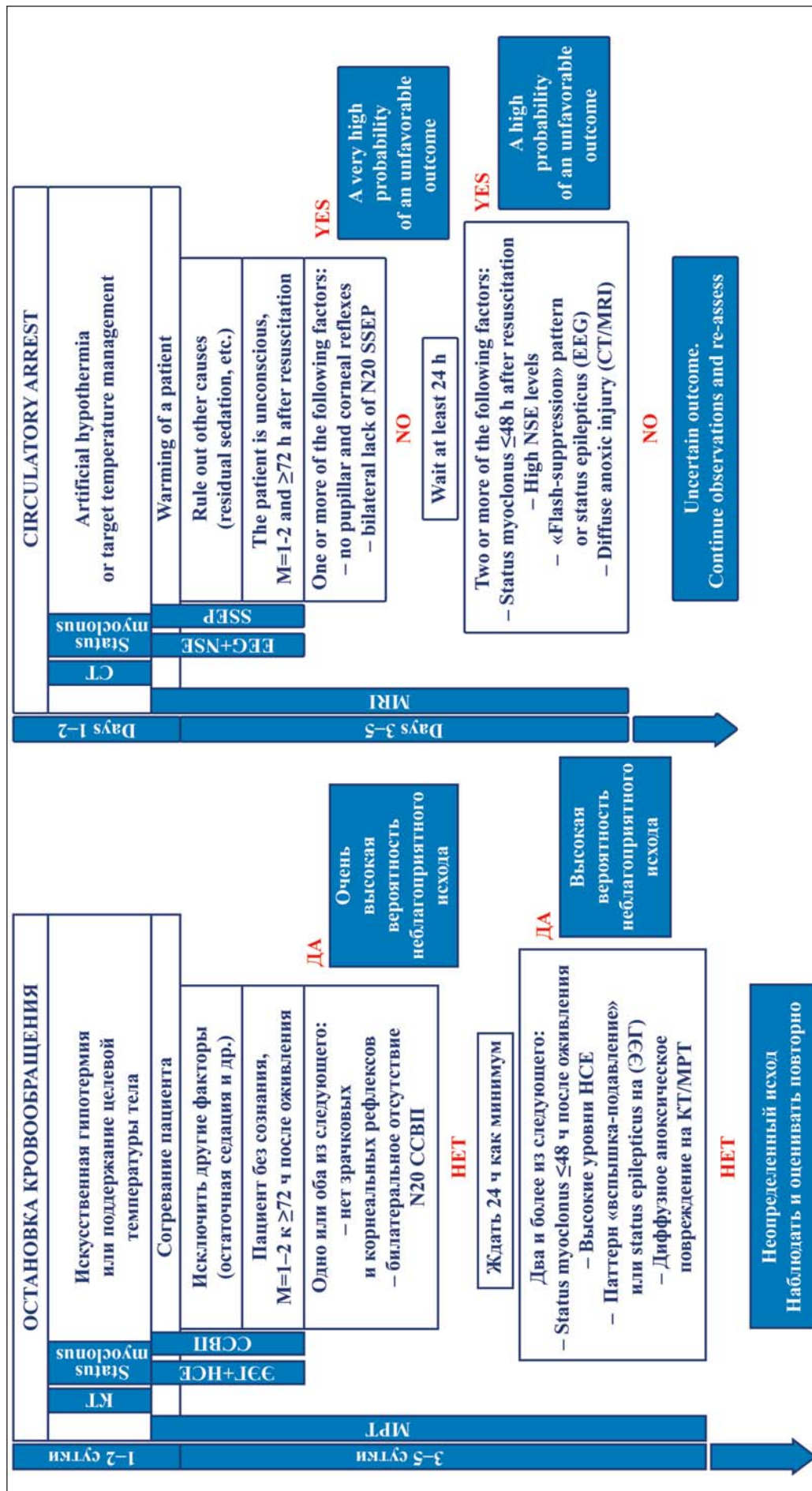


Рис. 2. Прогнозирование неврологических исходов в постреанимационном периоде – рекомендованная стратегия.

Fig. 2. Prediction of neurological outcomes in the post-resuscitation period. A recommended strategy.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; EEG – electroencephalography; NSE – neuron-specific enolase; SSEP – somatosensory evoked potentials.

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ЭЭГ – электроэнцефалография; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.

может также выступать молекулярным прогностическим биомаркером после ВОК, не уступающим по информативности НСЕ. По данным Kaneko T. и соавт. [60] уровень NGAL был значительно выше у пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом (3–5 баллов по шкале Glasgow–Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC). Чувствительность и специфичность NGAL на второй день после оживления составили соответственно 83% и 85%, с точкой отсечения 304 нг/мл и площадью под ROC-кривой 0,830 (для сравнения — чувствительность и специфичность НСЕ в данном исследовании составили 84% и 100% соответственно, точка отсечения 28,8 нг/мл, площадью под ROC-кривой 0,918). Необходимо отметить, что исследуемые группы в данной работе не различались по скорости клубочковой фильтрации, поэтому не представлялось возможным оценить информативность данного биомаркера у пациентов с острым повреждением почек [59–60].

По данным Sprach S. и соавт. [61] фактор роста фибробластов 23 может иметь прогностическую ценность в постреанимационном периоде: площадь под ROC-кривой в отношении прогнозирования выживаемости через 6 месяцев после ВОК для данного биомаркера составила 0,759 на 24 ч и 0,726 на 72 ч после оживления. Прогностическая ценность данного молекулярного биомаркера в отношении краткосрочных неврологических исходов умеренна.

По данным Pekkarinen P. и соавт. [62] уровень прокальцитонина на 96 ч после оживления прогностически информативен в отношении плохого неврологического исхода в течение 12 месяцев после внебольничной ВОК (0,238 нг/мл у выживших vs. 0,988 нг/мл у умерших; площадь под ROC-кривой 0,76, 95% доверительный интервал 0,68–0,83). Прирост содержания прокальцитонина в крови к 24 ч от времени поступления также прогностически информативен в отношении неблагоприятного неврологического исхода. Содержание прокальцитонина при поступлении с стационар закономерно было информативным в отношении прогнозирования гемодинамической нестабильности в течение ближайших 48 ч постреанимационного периода.

Использование искусственной гипотермии (в настоящее время рекомендован контроль температуры тела [16]) в постреанимационном периоде в значительной степени изменяет динамику концентрации и информативность молекулярных биомаркеров. В условиях искусственной гипотермии информативными являются гликопротеины плазмы крови: церулоплазмин и гаптоглобин ассоциированы с хорошим неврологическим исходом, что может быть связано с их нейропротективной ролью в патогенезе постреанимационного периода [63].

Молекулярные биомаркеры следует использовать исключительно в комплексе с клиническими и инструментальными признаками, а не изоли-

роprotective role in the pathogenesis of the post-resuscitation period [63].

Molecular biomarkers should be used only in a combination with clinical and instrumental findings, and not as isolated data due to the high risk of false positive reactions [1–10]. Measurement methods and reference values of molecular biomarkers differ significantly between individual clinical centers. Each clinical laboratory should validate the measurement method and reference values of a specific molecular biomarker. The kinetics of these biomarkers, especially during temperature management, has been insufficiently studied [11, 16]. When assessing the NSE blood concentration in a combination with other tests (scores of the Glasgow coma scale, somatosensory evoked potentials, etc.) at 48 and 72 h after resuscitation, its prognostic informative value for a poor neurological outcome increases, especially if the NSE levels increase in time or remain steadily high [1–5, 11, 16, 46–48].

It is recommended to predict outcomes after SCA according to the following algorithm (fig. 2) [11, 16]. The evaluation should begin with a thorough clinical examination. This should be done after the completion of artificial hypothermia or temperature management, withdrawal of sedatives and muscle relaxants, usually not earlier than 72 hours from the moment of resuscitation after the SCA. If the findings of prognostic tests lead to conflicting results, further clinical observation and re-evaluation is recommended. In most patients after the SCA, the recovery of consciousness is noted within 7 days after resuscitation, and in 32% within 72 hours after resuscitation. However, the recovery of consciousness 25 days after the SCA is described, i.e. even those patients who came back to consciousness late still have a chance for a good neurological outcome [11, 16, 46].

Therefore, molecular biomarkers are an important element of the algorithm for predicting neurological outcomes after a sudden circulatory arrest. They should be evaluated only in combination with clinical and instrumental findings. The neuron-specific enolase (blood tests at 24, 48 and 72 h) and S100 protein (blood test at 24 h) are the most informative molecular biomarkers.

рованно вследствие высокого риска ложноположительных реакций [1–10]. Методы измерения и референсные значения молекулярных биомаркеров значительно отличаются между отдельными клиническими центрами. В каждой клинической лаборатории должен быть валидирован метод измерения и референсные значения конкретного молекулярного биомаркера. Кинетика данных биомаркеров, особенно при использовании контроля температуры тела, мало изучена [11, 16]. При оценке содержания в крови НСЕ в комплексе с другими тестами (баллы по шкале комы Глазго, соматосенсорные вызванные потенциалы и др.) на 48 и 72 ч

после оживления ее прогностическая информативность в отношении плохого неврологического исхода повышается, особенно если уровни НСЕ нарастают в динамике или остаются стойко повышенными [1–5, 11, 16, 46–48].

Рекомендовано выполнять прогнозирование исходов после ВОК по следующему алгоритму (рис. 2) [11, 16]. Оценка должна начинаться с тщательного клинического обследования. Это должно быть сделано после завершения искусственной гипотермии или контроля температуры тела, прекращения введения седативных препаратов и миорелаксантов — как правило, не ранее 72 ч. от момента оживления после ВОК. Если результаты прогностических тестов приводят к противоречивым результатам, рекомендуется дальнейшее клиническое наблюдение и повторная оценка. У большинства пациентов

после ВОК восстановление сознания отмечается в течение 7 сут. после оживления, у 32% — в течение 72 ч. после оживления. Тем не менее, описано восстановление уровня сознания через 25 дней после ВОК, то есть даже те пациенты, которые пришли в сознание поздно, все еще имеют шанс на хороший неврологический исход [11, 16, 46].

Таким образом, важным элементом алгоритма прогнозирования неврологических исходов после внезапной остановки кровообращения являются молекулярные биомаркеры. Их необходимо оценивать исключительно в комплексе с клиническими и инструментальными признаками. Наиболее информативны среди молекулярных биомаркеров нейрон-специфическая енолаза (измерение в крови на 24, 48 и 72 ч) и белок S100 (измерение в крови на 24 ч).

Литература

1. Gräsner J.T., Lefering R., Koster R.W., Masterson S., Böttiger B.W., Herlitz J., Wnent J., Tjelmeland I.B., Ortiz F.R., Maurer H., Baubin M., Mols P., Hadžibegović I., Ioannides M., Škulec R., Wissenberg M., Salo A., Hubert H., Nikolaou N.I., Lóczi G., Svavarsdóttir H., Semeraro F., Wright P.J., Clarens C., Pijls R., Cebula G., Correia V.G., Cimpoesu D., Raffay V., Trenkler S., Markota A., Strömsöe A., Burkart R., Perkins G.D., Bossaert L.L.; EuReCa ONE Collaborators. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016; 105: 188–195. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004. PMID: 27321577
2. van Diepen S., Girotra S., Abella B.S., Becker L.B., Bobrow B.J., Chan P.S., Fahrenbruch C., Granger C.B., Jollis J.G., McNally B., White L., Yannopoulos D., Rea T.D. Multistate 5-year initiative to improve care for out-of-hospital cardiac arrest: primary results from the Heart Rescue Project. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017; 6 (9): e005716. DOI: 10.1161/JAHA.117.005716. PMID: 28939711
3. Кузовлев А.Н. Расширенные реанимационные мероприятия при остановке кровообращения: современные рекомендации и перспективные исследования. *Вестн. интенс. терапии*. 2017; 3: 53–57.
4. Кузовлев А.Н., Абдусаламов С.Н., Кузьмичев К.А. Оценка качества базовых и расширенных реанимационных мероприятий в многопрофильном стационаре (симуляционный курс). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-27-38
5. Laver S., Farrow C., Turner D., Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (11): 2126–2128. DOI: 10.1007/s00134-004-2425-z. PMID: 15365608
6. Ringh M., Herlitz J., Hollenberg J., Rosenqvist M., Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 18. DOI: 10.1186/1757-7241-17-18. PMID: 19374752
7. Hulleman M., Berdowski J., de Groot J.R., van Dessel P.F., Borleffs C.J., Blom M.T., Bardai A., de Cock C.C., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Implantable cardioverter-defibrillators have reduced the incidence of resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by lethal arrhythmias. *Circulation*. 2012; 126 (7): 815–821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089425. PMID: 22869841
8. Blom M.T., Beesems S.G., Homma P.C., Zijlstra J.A., Hulleman M., van Hoeijen D.A., Bardai A., Tijssen J.G., Tan H.L., Koster R.W. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014; 130 (21): 1868–1875. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905. PMID: 25399395
9. Weisfeldt M.L., Sitlani C.M., Ornato J.P., Rea T., Aufderheide T.P., Davis D., Dreyer J., Hess E.P., Jui J., Maloney J., Sopko G., Powell J., Nichol G., Morrison L.J.; ROC Investigators. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (16): 1713–1720. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.077. PMID: 20394876
10. Berdowski J., Blom M.T., Bardai A., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011; 124 (20): 2225–2232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545. PMID: 22007075
11. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Pe-

References

1. Gräsner J.T., Lefering R., Koster R.W., Masterson S., Böttiger B.W., Herlitz J., Wnent J., Tjelmeland I.B., Ortiz F.R., Maurer H., Baubin M., Mols P., Hadžibegović I., Ioannides M., Škulec R., Wissenberg M., Salo A., Hubert H., Nikolaou N.I., Lóczi G., Svavarsdóttir H., Semeraro F., Wright P.J., Clarens C., Pijls R., Cebula G., Correia V.G., Cimpoesu D., Raffay V., Trenkler S., Markota A., Strömsöe A., Burkart R., Perkins G.D., Bossaert L.L.; EuReCa ONE Collaborators. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016; 105: 188–195. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004. PMID: 27321577
2. van Diepen S., Girotra S., Abella B.S., Becker L.B., Bobrow B.J., Chan P.S., Fahrenbruch C., Granger C.B., Jollis J.G., McNally B., White L., Yannopoulos D., Rea T.D. Multistate 5-year initiative to improve care for out-of-hospital cardiac arrest: primary results from the Heart Rescue Project. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017; 6 (9): e005716. DOI: 10.1161/JAHA.117.005716. PMID: 28939711
3. Kuzovlev A.N. Advanced life support: current guidelines and future studies. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2017; 3: 53–57. [In Russ.]
4. Kuzovlev A.N., Abdusalamov S.N., Kuzmichev K.A. Assessment of the quality of basic and expanded resuscitative measures in a multifield hospital (simulation course). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-27-38. [In Russ., In Engl.]
5. Laver S., Farrow C., Turner D., Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (11): 2126–2128. DOI: 10.1007/s00134-004-2425-z. PMID: 15365608
6. Ringh M., Herlitz J., Hollenberg J., Rosenqvist M., Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 18. DOI: 10.1186/1757-7241-17-18. PMID: 19374752
7. Hulleman M., Berdowski J., de Groot J.R., van Dessel P.F., Borleffs C.J., Blom M.T., Bardai A., de Cock C.C., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Implantable cardioverter-defibrillators have reduced the incidence of resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by lethal arrhythmias. *Circulation*. 2012; 126 (7): 815–821. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089425. PMID: 22869841
8. Blom M.T., Beesems S.G., Homma P.C., Zijlstra J.A., Hulleman M., van Hoeijen D.A., Bardai A., Tijssen J.G., Tan H.L., Koster R.W. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation*. 2014; 130 (21): 1868–1875. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010905. PMID: 25399395
9. Weisfeldt M.L., Sitlani C.M., Ornato J.P., Rea T., Aufderheide T.P., Davis D., Dreyer J., Hess E.P., Jui J., Maloney J., Sopko G., Powell J., Nichol G., Morrison L.J.; ROC Investigators. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (16): 1713–1720. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.077. PMID: 20394876
10. Berdowski J., Blom M.T., Bardai A., Tan H.L., Tijssen J.G., Koster R.W. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011; 124 (20): 2225–2232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015545. PMID: 22007075
11. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Pe-

- berdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008; 79 (3): 350-379. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017. PMID: 18963350
12. Tømte O., Andersen G.Ø., Jacobsen D., Drægni T., Auestad B., Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol – a five-year observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (9): 1186-1193. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.003. PMID: 21636202
 13. Mongardon N., Dumas F., Ricome S., Grimaldi D., Hissem T., Pène F., Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1 (1): 45. DOI: 10.1186/2110-5820-1-45. PMID: 22053891
 14. Nakashima R., Hifumi T., Kawakita K., Okazaki T., Egawa S., Inoue A., Seo R., Inagaki N., Kuroda Y. Critical care management focused on optimizing brain function after cardiac arrest. *Circ. J.* 2017; 81 (4): 427-439. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1006. PMID: 28239054
 15. Friberg H., Cronberg T. Critical care management after cardiac arrest. *Semin. Neurol.* 2016; 36 (6): 542-549. DOI: 10.1055/s-0036-1592168. PMID: 27907958
 16. Мороз В.В. (ред.). Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.). 3-е изд. М.: НИИОП, НСР; 2016: 192.
 17. Sunde K., Pytte M., Jacobsen D., Mangschau A., Jensen L.P., Smedsrud C., Drægni T., Steen P.A. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007; 73 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.08.016. PMID: 17258378
 18. Dumas F., White L., Stubbs B.A., Cariou A., Rea T.D. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (1): 21-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.036. PMID: 22742398
 19. Kilgannon J.H., Roberts B.W., Jones A.E., Mittal N., Cohen E., Mitchell J., Chansky M.E., Trzeciak S. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (9): 2083-2091. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000406. PMID: 24901606
 20. Walters E.L., Morawski K., Dorotta I., Ramsingh D., Lumen K., Bland D., Clem K., Nguyen H.B. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock*. 2011; 35 (4): 360-366. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318204c106. PMID: 21068697
 21. Torgersen C., Meichtry J., Schmittinger C.A., Bloechlinger S., Jakob S.M., Takala J., Dünser M.W. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013; 84 (6): 798-804. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.10.012. PMID: 23092896
 22. Thomsen J.H., Hassager C., Bro-Jeppesen J., Soholm H., Nielsen N., Wanscher M., Køber L., Pehrson S., Kjærgaard J. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation*. 2015; 89: 36-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.12.031. PMID: 25619443
 23. Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Chamos C., Konstantopoulos D., Ntaidou T., Papastylianou A., Kolliantzaki I., Theodoridi M., Ischaki H., Makris D., Zakyntinos E., Zintzaras E., Sourlas S., Aloizos S., Zakyntinos S.G. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (3): 270-279. DOI: 10.1001/jama.2013.7832. PMID: 23860985
 24. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömlstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2569-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215. PMID: 22922416
 25. John R.M., Tedrow U.B., Koplan B.A., Albert C.M., Epstein L.M., Sweeney M.O., Miller A.L., Michaud G.F., Stevenson W.G. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1520-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61413-5. PMID: 23101719
 26. Soar J., Callaway C.W., Aibiki M., Böttiger B.W., Brooks S.C., Deakin C.D., Donnino M.W., Drajer S., Kloeck W., Morley P.T., Morrison L.J., Neumar R.W., Nicholson T.C., Nolan J.P., Okada K., O'Neil B.J., Paiva E.F., Parr M.J., Wang T.L., Witt J.; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2015; 95: e71-e120. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.042. PMID: 26477429
 - berdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008; 79 (3): 350-379. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017. PMID: 18963350
 12. Tømte O., Andersen G.Ø., Jacobsen D., Drægni T., Auestad B., Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol – a five-year observational study. *Resuscitation*. 2011; 82 (9): 1186-1193. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.003. PMID: 21636202
 13. Mongardon N., Dumas F., Ricome S., Grimaldi D., Hissem T., Pène F., Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1 (1): 45. DOI: 10.1186/2110-5820-1-45. PMID: 22053891
 14. Nakashima R., Hifumi T., Kawakita K., Okazaki T., Egawa S., Inoue A., Seo R., Inagaki N., Kuroda Y. Critical care management focused on optimizing brain function after cardiac arrest. *Circ. J.* 2017; 81 (4): 427-439. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1006. PMID: 28239054
 15. Friberg H., Cronberg T. Critical care management after cardiac arrest. *Semin. Neurol.* 2016; 36 (6): 542-549. DOI: 10.1055/s-0036-1592168. PMID: 27907958
 16. Moroz V.V. (ed.). The 2015 Guidelines for European Resuscitation Council resuscitation measures. 3rd ed. Moscow: NIIO, NSR; 2016: 192.
 17. Sunde K., Pytte M., Jacobsen D., Mangschau A., Jensen L.P., Smedsrud C., Drægni T., Steen P.A. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007; 73 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.08.016. PMID: 17258378
 18. Dumas F., White L., Stubbs B.A., Cariou A., Rea T.D. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (1): 21-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.036. PMID: 22742398
 19. Kilgannon J.H., Roberts B.W., Jones A.E., Mittal N., Cohen E., Mitchell J., Chansky M.E., Trzeciak S. Arterial blood pressure and neurologic outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (9): 2083-2091. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000406. PMID: 24901606
 20. Walters E.L., Morawski K., Dorotta I., Ramsingh D., Lumen K., Bland D., Clem K., Nguyen H.B. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock*. 2011; 35 (4): 360-366. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318204c106. PMID: 21068697
 21. Torgersen C., Meichtry J., Schmittinger C.A., Bloechlinger S., Jakob S.M., Takala J., Dünser M.W. Haemodynamic variables and functional outcome in hypothermic patients following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013; 84 (6): 798-804. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.10.012. PMID: 23092896
 22. Thomsen J.H., Hassager C., Bro-Jeppesen J., Soholm H., Nielsen N., Wanscher M., Køber L., Pehrson S., Kjærgaard J. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest – a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation*. 2015; 89: 36-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.12.031. PMID: 25619443
 23. Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Chamos C., Konstantopoulos D., Ntaidou T., Papastylianou A., Kolliantzaki I., Theodoridi M., Ischaki H., Makris D., Zakyntinos E., Zintzaras E., Sourlas S., Aloizos S., Zakyntinos S.G. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (3): 270-279. DOI: 10.1001/jama.2013.7832. PMID: 23860985
 24. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömlstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2569-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215. PMID: 22922416
 25. John R.M., Tedrow U.B., Koplan B.A., Albert C.M., Epstein L.M., Sweeney M.O., Miller A.L., Michaud G.F., Stevenson W.G. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1520-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61413-5. PMID: 23101719
 26. Soar J., Callaway C.W., Aibiki M., Böttiger B.W., Brooks S.C., Deakin C.D., Donnino M.W., Drajer S., Kloeck W., Morley P.T., Morrison L.J., Neumar R.W., Nicholson T.C., Nolan J.P., Okada K., O'Neil B.J., Paiva E.F., Parr M.J., Wang T.L., Witt J.; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2015; 95: e71-e120. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.042. PMID: 26477429

27. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J.D., Carli P, Mira J.P., Nolan J., Cariou A. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (11): 1972-1980. DOI: 10.1007/s00134-013-3043-4. PMID: 23942856
28. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H., Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 337-342. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.09.015. PMID: 23000363
29. Kirkegaard H., Søreide E., de Haas I., Pettilä V., Taccone F.S., Arus U., Storm C., Hassager C., Nielsen J.F., Sørensen C.A., Ilkjær S., Jeppesen A.N., Grejs A.M., Duez C.H.V., Hjort J., Larsen A.I., Toome V., Tiainen M., Hästbacka J., Laitio T., Skrifvars M.B. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (4): 341-350. DOI: 10.1001/jama.2017.8978. PMID: 28742911
30. Tiainen M., Kovala T.T., Takkunen O.S., Roine R.O. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (8): 1736-1740. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171536.63641.D9. PMID: 16096450
31. Crepeau A.Z., Rabinstein A.A., Fugate J.E., Mandrekar J., Wijicks E.F., White R.D., Britton J.W. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology.* 2013; 80 (4): 339-344. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f089d. PMID: 23284064
32. Legriel S., Hilly-Ginoux J., Resche-Rigon M., Merceron S., Pinoteau J., Henry-Lagarrigue M., Bruneel F., Nguyen A., Guezennec P., Troché G., Richard O., Pico F., Bédos J.P. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 343-350. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.001. PMID: 23146879
33. Kawai M., Thapalia U., Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011; 28 (5): 483-488. DOI: 10.1097/WNP.0b013e318231bfef. PMID: 21946362
34. Lee B.K., Jeung K.W., Lee H.Y., Jung Y.H., Lee D.H. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1387-1392. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.026. PMID: 23792112
35. Choi S.P., Park K.N., Park H.K., Kim J.Y., Youn C.S., Ahn K.J., Yim H.W. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R17. DOI: 10.1186/cc8874. PMID: 20152021
36. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., D'Arrigo S., Sanna T., Kuiper M.A., Biancone M., Della Marca G., Farcomeni A., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1324-1338. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.020. PMID: 23831242
37. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., Sanna T., D'Arrigo S., Kuiper M., Della Marca G., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1310-1323. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.013. PMID: 23811182
38. Wijicks E.F., Young G.B. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet.* 1994; 343 (8913): 1642-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)93100-3. PMID: 7911951
39. Gul S.S., Huesgen K.W., Wang K.K., Mark K., Tyndall J.A. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med. Hypotheses.* 2017; 105: 34-47. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.06.016. PMID: 28735650
40. Iliff J.J., Lee H., Yu M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (3): 1299-1309. DOI: 10.1172/JCI67677. PMID: 23434588
41. Rodríguez-Baeza A., Reina-de la Torre F., Poca A., Martí M., Garnacho A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003; 273 (1): 583-593. DOI: 10.1002/ar.a.10069. PMID: 12808643
42. Vajtr D., Benada O., Kukacka J., Prusa R., Houstava L., Toupalik P., Kizek R. Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of BBB leakage and inflammatory response. *Physiol. Res.* 2009; 58 (2): 263-268. PMID: 18380546
43. Chodobski A., Zink B.J., Szymdynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2 (4): 492-516. DOI: 10.1007/s12975-011-0125-x. PMID: 22299022
44. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A., Zeppenfeld D.M., Soltero M., Yang L., Singh I., Deane R., Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci.* 2014; 34 (49): 16180-16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560
27. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J.D., Carli P, Mira J.P., Nolan J., Cariou A. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (11): 1972-1980. DOI: 10.1007/s00134-013-3043-4. PMID: 23942856
28. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H., Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 337-342. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.09.015. PMID: 23000363
29. Kirkegaard H., Søreide E., de Haas I., Pettilä V., Taccone F.S., Arus U., Storm C., Hassager C., Nielsen J.F., Sørensen C.A., Ilkjær S., Jeppesen A.N., Grejs A.M., Duez C.H.V., Hjort J., Larsen A.I., Toome V., Tiainen M., Hästbacka J., Laitio T., Skrifvars M.B. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (4): 341-350. DOI: 10.1001/jama.2017.8978. PMID: 28742911
30. Tiainen M., Kovala T.T., Takkunen O.S., Roine R.O. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (8): 1736-1740. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171536.63641.D9. PMID: 16096450
31. Crepeau A.Z., Rabinstein A.A., Fugate J.E., Mandrekar J., Wijicks E.F., White R.D., Britton J.W. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology.* 2013; 80 (4): 339-344. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f089d. PMID: 23284064
32. Legriel S., Hilly-Ginoux J., Resche-Rigon M., Merceron S., Pinoteau J., Henry-Lagarrigue M., Bruneel F., Nguyen A., Guezennec P., Troché G., Richard O., Pico F., Bédos J.P. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation.* 2013; 84 (3): 343-350. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.001. PMID: 23146879
33. Kawai M., Thapalia U., Verma A. Outcome from therapeutic hypothermia and EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 2011; 28 (5): 483-488. DOI: 10.1097/WNP.0b013e318231bfef. PMID: 21946362
34. Lee B.K., Jeung K.W., Lee H.Y., Jung Y.H., Lee D.H. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1387-1392. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.026. PMID: 23792112
35. Choi S.P., Park K.N., Park H.K., Kim J.Y., Youn C.S., Ahn K.J., Yim H.W. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit. Care.* 2010; 14 (1): R17. DOI: 10.1186/cc8874. PMID: 20152021
36. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., D'Arrigo S., Sanna T., Kuiper M.A., Biancone M., Della Marca G., Farcomeni A., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1324-1338. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.06.020. PMID: 23831242
37. Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., Sanna T., D'Arrigo S., Kuiper M., Della Marca G., Nolan J.P. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013; 84 (10): 1310-1323. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.013. PMID: 23811182
38. Wijicks E.F., Young G.B. Myoclonus status in comatose patients after cardiac arrest. *Lancet.* 1994; 343 (8913): 1642-1643. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)93100-3. PMID: 7911951
39. Gul S.S., Huesgen K.W., Wang K.K., Mark K., Tyndall J.A. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med. Hypotheses.* 2017; 105: 34-47. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.06.016. PMID: 28735650
40. Iliff J.J., Lee H., Yu M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (3): 1299-1309. DOI: 10.1172/JCI67677. PMID: 23434588
41. Rodríguez-Baeza A., Reina-de la Torre F., Poca A., Martí M., Garnacho A. Morphological features in human cortical brain microvessels after head injury: a three-dimensional and immunocytochemical study. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003; 273 (1): 583-593. DOI: 10.1002/ar.a.10069. PMID: 12808643
42. Vajtr D., Benada O., Kukacka J., Prusa R., Houstava L., Toupalik P., Kizek R. Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of BBB leakage and inflammatory response. *Physiol. Res.* 2009; 58 (2): 263-268. PMID: 18380546
43. Chodobski A., Zink B.J., Szymdynger-Chodobska J. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2011; 2 (4): 492-516. DOI: 10.1007/s12975-011-0125-x. PMID: 22299022
44. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A., Zeppenfeld D.M., Soltero M., Yang L., Singh I., Deane R., Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci.* 2014; 34 (49): 16180-16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560

45. Ekmektzoglu K.A., Xanthos T., Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2007; 75 (2): 219-228. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.03.016. PMID: 17482335
46. Johnsson P., Blomquist S., Lührs C., Malmkvist G., Alling C., Solem J.O., Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 750-754. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)01393-4. PMID: 10750755
47. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1994; 25 (3): 558-565. DOI: 10.1161/01.STR.25.3.558. PMID: 8128507
48. Zingler V.C., Krumm B., Bertsch T., Fassbender K., Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur. Neurol.* 2003; 49 (2): 79-84. DOI: 10.1159/000068503. PMID: 12584414
49. Stammet P., Collignon O., Hassager C., Wise M.P., Hovdenes J., Åneman A., Horn J., Devaux Y., Erlinge D., Kjaergaard J., Gasche Y., Wanscher M., Cronberg T., Friberg H., Wetterslev J., Pellis T., Kuiper M., Gilson G., Nielsen N.; TTM-Trial Investigators. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (19): 2104-2114. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.538. PMID: 25975474
50. Wiberg S., Hassager C., Stammet P., Winther-Jensen M., Thomsen J., Erlinge D., Wanscher M., Nielsen N., Pellis T., Åneman A., Friberg H., Hovdenes J., Horn J., Wetterslev J., Bro-Jeppesen J., Wise M.P., Kuiper M., Cronberg T., Gasche Y., Devaux Y., Kjaergaard J. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0168894. DOI: 10.1371/journal.pone.0168894. PMID: 28099439
51. Moseby-Knappe M., Pellis T., Draganca I., Friberg H., Nielsen N., Horn J., Kuiper M., Roncarati A., Siemund R., Undén J., Cronberg T.; TTM-trial investigators. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management *Resuscitation*. 2017; 119: 89-94. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.027. PMID: 28687281
52. Stammet P., Dankiewicz J., Nielsen N., Fays F., Collignon O., Hassager C., Wanscher M., Undén J., Wetterslev J., Pellis T., Åneman A., Hovdenes J., Wise M.P., Gilson G., Erlinge D., Horn J., Cronberg T., Kuiper M., Kjaergaard J., Gasche Y., Devaux Y., Friberg H.; Target Temperature Management after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM) trial investigators. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *Crit. Care*. 2017; 21 (1): 153. DOI: 10.1186/s13054-017-1729-7. PMID: 28629472
53. Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., Erlinge D., Gasche Y., Hassager C., Horn J., Hovdenes J., Kjaergaard J., Kuiper M., Pellis T., Stammet P., Wanscher M., Wise M.P., Åneman A., Al-Subaie N., Boesgaard S., Bro-Jeppesen J., Brunetti I., Bugge J.F., Hingston C.D., Juffermans N.P., Koopmans M., Køber L., Langorgren J., Lilja G., Møller J.E., Rundgren M., Rylander C., Smid O., Werer C., Winkel P., Friberg H.; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (23): 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519. PMID: 24237006
54. Larsson I.M., Wallin E., Kristofferzon M.L., Niessner M., Zetterberg H., Rubertsson S. Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. *Resuscitation*. 2014; 85 (12): 1654-1661. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.09.007. PMID: 25260722
55. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. Modeling serum biomarkers S100 and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (4): 304-311. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.020. PMID: 22813607
56. Duez C.H.V., Grejs A.M., Jeppesen A.N., Schröder A.D., Søreide E., Nielsen J.F., Kirkegaard H. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: a randomised study. *Resuscitation*. 2018; 122: 79-86. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.052. PMID: 29175384
57. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S., Song J.Y., Um T.H., Cho C.R., Jung H., Koo H.K., Park J.H., Lee S.S., Park H.K. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2016; 33: 213-223. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.02.014. PMID: 27017333
58. Zhang A., Cai Y., Wang P.F., Qu J.N., Luo Z.C., Chen X.D., Huang B., Liu Y., Huang W.Q., Wu J., Yin Y.H. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2016; 20: 41. DOI: 10.1186/s13054-016-1212-x. PMID: 26880194
45. Ekmektzoglu K.A., Xanthos T., Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2007; 75 (2): 219-228. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.03.016. PMID: 17482335
46. Johnsson P., Blomquist S., Lührs C., Malmkvist G., Alling C., Solem J.O., Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 750-754. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)01393-4. PMID: 10750755
47. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1994; 25 (3): 558-565. DOI: 10.1161/01.STR.25.3.558. PMID: 8128507
48. Zingler V.C., Krumm B., Bertsch T., Fassbender K., Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur. Neurol.* 2003; 49 (2): 79-84. DOI: 10.1159/000068503. PMID: 12584414
49. Stammet P., Collignon O., Hassager C., Wise M.P., Hovdenes J., Åneman A., Horn J., Devaux Y., Erlinge D., Kjaergaard J., Gasche Y., Wanscher M., Cronberg T., Friberg H., Wetterslev J., Pellis T., Kuiper M., Gilson G., Nielsen N.; TTM-Trial Investigators. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (19): 2104-2114. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.538. PMID: 25975474
50. Wiberg S., Hassager C., Stammet P., Winther-Jensen M., Thomsen J., Erlinge D., Wanscher M., Nielsen N., Pellis T., Åneman A., Friberg H., Hovdenes J., Horn J., Wetterslev J., Bro-Jeppesen J., Wise M.P., Kuiper M., Cronberg T., Gasche Y., Devaux Y., Kjaergaard J. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest - A TTM-Trial Substudy. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0168894. DOI: 10.1371/journal.pone.0168894. PMID: 28099439
51. Moseby-Knappe M., Pellis T., Draganca I., Friberg H., Nielsen N., Horn J., Kuiper M., Roncarati A., Siemund R., Undén J., Cronberg T.; TTM-trial investigators. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management *Resuscitation*. 2017; 119: 89-94. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.027. PMID: 28687281
52. Stammet P., Dankiewicz J., Nielsen N., Fays F., Collignon O., Hassager C., Wanscher M., Undén J., Wetterslev J., Pellis T., Åneman A., Hovdenes J., Wise M.P., Gilson G., Erlinge D., Horn J., Cronberg T., Kuiper M., Kjaergaard J., Gasche Y., Devaux Y., Friberg H.; Target Temperature Management after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM) trial investigators. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33°C and 36°C. *Crit. Care*. 2017; 21 (1): 153. DOI: 10.1186/s13054-017-1729-7. PMID: 28629472
53. Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., Erlinge D., Gasche Y., Hassager C., Horn J., Hovdenes J., Kjaergaard J., Kuiper M., Pellis T., Stammet P., Wanscher M., Wise M.P., Åneman A., Al-Subaie N., Boesgaard S., Bro-Jeppesen J., Brunetti I., Bugge J.F., Hingston C.D., Juffermans N.P., Koopmans M., Køber L., Langorgren J., Lilja G., Møller J.E., Rundgren M., Rylander C., Smid O., Werer C., Winkel P., Friberg H.; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (23): 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519. PMID: 24237006
54. Larsson I.M., Wallin E., Kristofferzon M.L., Niessner M., Zetterberg H., Rubertsson S. Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. *Resuscitation*. 2014; 85 (12): 1654-1661. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.09.007. PMID: 25260722
55. Einav S., Kaufman N., Algur N., Kark J.D. Modeling serum biomarkers S100 and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (4): 304-311. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.020. PMID: 22813607
56. Duez C.H.V., Grejs A.M., Jeppesen A.N., Schröder A.D., Søreide E., Nielsen J.F., Kirkegaard H. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: a randomised study. *Resuscitation*. 2018; 122: 79-86. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.052. PMID: 29175384
57. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S., Song J.Y., Um T.H., Cho C.R., Jung H., Koo H.K., Park J.H., Lee S.S., Park H.K. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2016; 33: 213-223. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.02.014. PMID: 27017333
58. Zhang A., Cai Y., Wang P.F., Qu J.N., Luo Z.C., Chen X.D., Huang B., Liu Y., Huang W.Q., Wu J., Yin Y.H. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2016; 20: 41. DOI: 10.1186/s13054-016-1212-x. PMID: 26880194

59. Elmer J., Jeong K., Abebe K.Z., Guyette F.X., Murugan R., Callaway C.W., Rittenberger J.C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts survival after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (1): 111–119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001357. PMID: 26457752
60. Kaneko T., Fujita M., Ogino Y., Yamamoto T., Tsuruta R., Kasaoka S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict the neurological outcomes of out-of-hospital cardiac arrest victims. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 111. DOI: 10.1186/s12872-017-0545-y. PMID: 28482803
61. Spaich S., Zelniker T., Endres P., Stiepak J., Uhlmann L., Bekerredjian R., Chorianopoulos E., Giannitsis E., Backs J., Katus H.A., Preusch M.R. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is an early predictor of mortality in patients with cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016; 98: 91-96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.11.012. PMID: 26655587
62. Pekkarinen P.T., Ristagno G., Wilkman E., Masson S., Latini R., Laurikkala J., Bendel S., Ala-Kokko T., Varpula T., Vaahersalo J., Karlsson S., Tiainen M., Mion M.M., Plebani M., Pettilä V., Skrifvars M.B.; FINNRESUSCI Study Group. Procalcitonin and presepsin as prognostic markers after out-of-hospital cardiac arrest. *Shock.* 2017 Dec 14. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001087. PMID: 29251667
63. Deng W., Cao J., Chen L., McMullin D., Januzzi J.L.Jr., Buonananno F.S., Lo E.H., Ning M. Plasma glycoproteomic study of therapeutic hypothermia reveals novel markers predicting neurologic outcome post-cardiac arrest. *Transl. Stroke Res.* 2018; 9 (1): 64-73. DOI: 10.1007/s12975-017-0558-y. PMID: 28812241
59. Elmer J., Jeong K., Abebe K.Z., Guyette F.X., Murugan R., Callaway C.W., Rittenberger J.C.; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts survival after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (1): 111–119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001357. PMID: 26457752
60. Kaneko T., Fujita M., Ogino Y., Yamamoto T., Tsuruta R., Kasaoka S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict the neurological outcomes of out-of-hospital cardiac arrest victims. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 111. DOI: 10.1186/s12872-017-0545-y. PMID: 28482803
61. Spaich S., Zelniker T., Endres P., Stiepak J., Uhlmann L., Bekerredjian R., Chorianopoulos E., Giannitsis E., Backs J., Katus H.A., Preusch M.R. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is an early predictor of mortality in patients with cardiac arrest. *Resuscitation.* 2016; 98: 91-96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.11.012. PMID: 26655587
62. Pekkarinen P.T., Ristagno G., Wilkman E., Masson S., Latini R., Laurikkala J., Bendel S., Ala-Kokko T., Varpula T., Vaahersalo J., Karlsson S., Tiainen M., Mion M.M., Plebani M., Pettilä V., Skrifvars M.B.; FINNRESUSCI Study Group. Procalcitonin and presepsin as prognostic markers after out-of-hospital cardiac arrest. *Shock.* 2017 Dec 14. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001087. PMID: 29251667
63. Deng W., Cao J., Chen L., McMullin D., Januzzi J.L.Jr., Buonananno F.S., Lo E.H., Ning M. Plasma glycoproteomic study of therapeutic hypothermia reveals novel markers predicting neurologic outcome post-cardiac arrest. *Transl. Stroke Res.* 2018; 9 (1): 64-73. DOI: 10.1007/s12975-017-0558-y. PMID: 28812241

Поступила 15.03.18

Received 15.03.18

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ – 2018

28–30 сентября

XVII съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Новосибирск • <https://con-med.ru/activity/239963/239963/>

28–29 сентября

VI Международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травм мозга: междисциплинарный подход» • <https://www.science-community.org/ru/node/190655>

5–6 октября

XI Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» • <https://www.science-community.org/ru/node/190659>

5–6 октября

III Межрегиональная научно-практическая конференция «Болдинская осень: актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии»

20–24 октября

31 Конгресс европейского общества врачей реаниматологов LIVES 2018
31ESICM Annual Congress LIVES 2018 • <https://www.esicm.org/events/31st-esicm-annual-congress-paris/>

3–5 ноября

1-й Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов • <https://www.childanesthesia.com/>

6–7 ноября

VI Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход», Москва
• <http://expodata.info/2018/11/06/vi-mezhdunarodnyy-kongress-profilakti/>

22–23 ноября

III Конгресс военных анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург • <http://marcongress.ru>

13–14 декабря

Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина», Москва • <http://frm-congress.ru/ru/main>

14–16 декабря

Нейрошкола профессора А. Н. Кондратьева, Санкт-Петербург • http://www.anesth.ru/meropriyatiya_2018.htm